

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

No

663

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

HENRI MARTINET

Né à Cognac le 21 Mars 1906

L'HYPOSULFITE DE SOUDE
DANS LE TRAITEMENT
DES ICTÈRES INFECTIEUX

Président : L. TANON, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1934

File

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

HENRI MARTINET

Né à Cognac le 21 Mars 1906

L'HYPOSULFITE DE SOUDE
DANS LE TRAITEMENT
DES ICTÈRES INFECTIEUX

Président : L. TANON, Professeur

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1934

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie.....	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	PROUST.
Physiologie.....	Léon BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	DESGREZ.
Bactériologie.....	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale.....	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	CLERC.
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique.....	ROUSSY.
Histologie.....	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique.....	LEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée.....	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	M. VILLARET.
Clinique médicale.....	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale.....	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN.
Clinique urologique.....	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements.....	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.....	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.....	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose.....	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.....	MATHIEU.
	HOVELACQUE
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE... Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (Henri). Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCCQ..... Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL..... Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY..... Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 GATELIER Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri)... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy). Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et Pyschiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET . Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE . Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÉNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et syphili-
 graphie.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLÉRY-RADOT
 (Pasteur)..... Pathologie médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ABRAMI	} Clinique médicale.	GUÉNIOT	} Clinique obstétricale.
CHIRAY		LE LORIER.....	
DUVOIR		LÉVY-SOLAL ...	
BASSET		METZGER	
HEITZ-BOYER. .	} Clinique chirurgicale.		
MOCQUOT			
SCHWARTZ.....			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA FEMME ET A MA FILLE

A MES PARENTS ET A MES BEAUX PARENTS

A MA FAMILLE

MEIS ET AMICIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Inspecteur général des services d'Hygiène à la Préfecture de Police
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse, avec notre admiration et nos
remerciements.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR CAMBESSÈDES

Ancien chef de clinique à la Faculté

*Qui nous a inspiré le sujet de
cette thèse, en témoignage de res-
pectueux dévouement et de profonde
reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR L. BINET

Professeur de Physiologie de la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hopital Necker

*Avec toute ma gratitude pour les
conseils éclairés qu'il a bien voulu
nous donner.*

A NOS MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE BORDEAUX

A NOS MAITRES DES HOPITAUX
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE PARIS

AUX CHIRURGIENS ET AUX MÉDECINS
DE L'HOPITAL SAINT-JACQUES

INTRODUCTION

Les récentes recherches expérimentales du Pr L. BINET et de ses élèves, sur l'hyposulfite de soude et le glutathion, ont conduit à une thérapeutique nouvelle des insuffisances hépatiques graves post-opératoires, par l'hyposulfite de soude.

A. GOSSET, GUTMANN, TZANCK, CAMBESSÈDES, l'ayant employé pour lutter contre l'insuffisance hépatique aiguë des opérés du foie, ont obtenu dans des cas absolument désespérés, de véritables succès.

Nous nous sommes alors demandés, si les ictères infectieux ne seraient pas heureusement influencés par ce médicament ? Il nous a été donné d'observer trois cas d'ictère infectieux dans lesquels les résultats ont répondu à notre attente.

Il aurait été de grande utilité d'avoir un nombre plus important d'observations avant de porter une conclusion formelle, mais la physiopathologie permet de donner une explication à ces succès, et semble corroborer d'avance les résultats nombreux qu'on peut espérer, dans tous autres cas analogues.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE I. — L'hyposulfite de soude.

Notions physico-chimiques.

CHAPITRE II. — Notions biochimiques.

CHAPITRE III. — Notions physio-pathologiques.

Hyposulfite de soude et glutathion.

L'hyposulfite dans le traitement des ictères infectieux. Observations.

CHAPITRE IV. — Modes d'emplois et posologie.

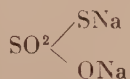
Avantage de la voie rectale.

CONCLUSIONS

CHAPITRE I

L'HYPOSULFITE DE SOUDE NOTIONS PHYSICO-CHIMIQUES

L'hyposulfite de soude ou thiosulfate de sodium, est un sel de l'acide hyposulfureux, qui a pour formule chimique $S^2O^3Na^2$, que l'on peut encore écrire :



pour montrer que ce composé oxygéné du soufre possède deux atomes de soufre à fonction chimique différente : un atome de soufre est fortement oxydé (SO^2), mais l'autre ne l'est pas (SNa). Ceci explique une partie de ses propriétés thérapeutiques.

Il cristallise avec dix molécules d'eau, sous forme de gros prismes rhomboïdes obliques, incolores. Il est très déliquescent, et donne un liquide sirupeux par absorption de l'eau atmosphérique.

Sa saveur est d'abord fraîche, puis amère, désagréable, en même temps qu'un peu alcaline et sulfureuse.

Il est très soluble dans l'eau, dans la glycérine ; insoluble dans l'alcool.

Sa solution dissout un grand nombre de sels insolubles dans l'eau : sulfates, chlorures, bromures de plomb ; de mercure ; d'argent, en formant des hyposulfites doubles.

Il est réducteur et décolore la teinture d'iode, ainsi que le permanganate de potasse.

Sa solution donne avec l'acide chlorhydrique un dégagement de H^2S , avec trouble du milieu, par précipitation de soufre à l'état colloïdal.

En résumé, parmi les propriétés physico-chimiques de l'hyposulfite de soude, qui permettent d'expliquer son action dans l'organisme, nous retiendrons les trois propriétés suivantes :

1^o C'est un corps soufré qui présente un atome de soufre non oxydé.

2^o C'est un corps réducteur.

3^o C'est un alcalin faible.

CHAPITRE II

NOTIONS BIOCHIMIQUES

L'emploi de l'hyposulfite de soude était autrefois très limité. CLARET le recommandait comme antiseptique dans les caries dentaires. On l'administrait par la bouche dans certaines suppurations pulmonaires. CONSTANTIN Paul aurait été le premier nous disent CHEVALLIER et FLANDRIN à le préconiser dans le traitement des maladies infectieuses. RABUTEAU en 1868 étudia son élimination, et montra qu'introduit dans l'organisme il s'éliminait par l'urine à l'état de sulfate. KLETZINSKY, POLLI, l'étudièrent aussi, mais tous ces travaux restèrent sans portée thérapeutique.

C'est RAVAÛT, en 1920, qui eut le mérite de démontrer son action dans certains accidents du novarsenobenzol et quelques dermatoses. A la suite de ces travaux de nouvelles recherches furent entreprises, qui donnèrent à l'hyposulfite de soude un essor thérapeutique nouveau.

Pour expliquer l'action thérapeutique de l'hypo-sulfite de soude nous nous appuierons sur les trois principales propriétés physico-chimiques de ce corps, qui sont :

- 1^o L'hypo-sulfite de soude est un réducteur.
- 2^o L'hypo-sulfite de soude est faiblement alcalin.
- 3^o L'hypo-sulfite de soude possède un atome de S non oxydé.

1) L'hypo-sulfite de soude est un corps réducteur

Cette propriété de l'hypo-sulfite de soude fut le point de départ des travaux de RAVAUT, qui avait remarqué que l'oxydation des arsénobenzènes augmente leur toxicité. Il essaya alors pour combattre leur oxydation de les dissoudre dans une solution d'hypo-sulfite de soude à 20 %. Ce corps se montra actif, fut bien toléré, et diminua grandement la toxicité des médicaments injectés.

P. DHAUSSY en 1930 dans sa thèse signalait ses avantages sur l'eau distillée comme solvant des sels arsenicaux, pour les injections intra veineuses ; et l'année suivante P. TALON dans les conclusions de sa thèse écrivait « qu'employé à titre préventif comme dissolvant du novarsenobenzol, il réalise une excellente prophylaxie de la plupart des incidents de l'arsénothérapie ; nos statistiques ont montré que l'on observe six fois moins d'ictères, deux fois moins d'érythrodermies, trois fois moins de gros malaises et d'intolérances simples ». Signalons enfin

que A. ARNAUDET montra expérimentalement le rôle protecteur de l'hyposulfite de soude, dans l'intoxication par le novarsenobenzol, chez l'épinoche.

Nous voyons donc, que si l'hyposulfite de soude agit dans ces quelques exemples par ses propriétés réductrices, il est probable que sa nature alcaline et soufrée que nous allons maintenant étudier, intervient également pour expliquer le mécanisme de son action.

2) L'hyposulfite de soude est un alcalin faible

L'hyposulfite de soude, dont le pH est de 7,5 est faiblement alcalin, et capable d'alcaliniser modérément les humeurs.

Il a été employé avec succès dans divers états pathologiques s'accompagnant de modifications du pH , comme les chocs anaphylactiques, où l'on note souvent une chute du pH .

Les phénomènes anaphylactiques, ou anaphylactoïdes qui résultent de la floculation des colloïdes organiques comme l'ont montré DANYSZ, LUMIÈRE TECHOUEYRES, sont heureusement influencés par l'hyposulfite de soude. Ce corps par son alcalinité empêche la floculation, et par suite l'anaphylaxie.

Dans les ictères, et dans l'insuffisance fonctionnelle du foie s'accompagnant d'acidose, il relève la réserve alcaline vers un pH normal.

VÉRAIN et CHAUMETTE l'ont employé avec succès, dans l'acidose. Ils injectent dans les veines, tous les

3 jours, 10 à 20 centimètres cubes d'une solution à 20 %.

Les ictères et les érythrodermies post-arséno-benzoliques avec déséquilibre acido-basique, en sont justiciables à cause du relèvement de la réserve alcaline qu'il apporte.

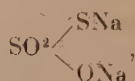
RAVAÛT et RABEAU l'ont administré dans l'urticaire, la maladie du sérum, les arthralgies sériques, les prurits, l'œdème de Quincke, dans certains ezémas et dermites érysipélateuses récidivantes, l'herpès et le psoriasis, et ont obtenu de bons effets.

Enfin, il est encore efficace dans les phénomènes d'idiosyncrasie, qui expliqueraient pour DREYFUS, LESNÉ et NETTER, certains accidents des arséno-benzènes.

KABELIK, dans une très intéressante étude publiée dans la *Presse Médicale*, explique le mécanisme d'action de l'hyposulfite de soude par son rôle de protection colloïdal, et le considère comme le médicament antianaphylactique le plus efficace.

3) L'hyposulfite de soude contient du soufre non oxydé

L'hyposulfite de soude $S^2O_3Na^2$, dont nous pouvons écrire la formule



possède à côté d'un atome de soufre fortement oxydé, un second atome (SNa) qui ne l'est pas.

C'est ce soufre non oxydé qui est doué d'un pouvoir thérapeutique actif. FLURIN dans ses recherches sur le métabolisme du soufre indique que c'est seulement le soufre non oxydé qui est utile à l'organisme, ce qui nous explique qu'un composé soufré est d'autant plus actif qu'il est moins oxygéné.

La crénothérapie en apporte la vérification expérimentale, nous montrant que les eaux sulfurées sont les plus utiles (leur soufre n'est pas oxydé), alors que l'action des eaux sulfatées (leur soufre est très oxydé) en tant que sulfuration est nulle.

Les eaux sulfurées alcalines des Pyrénées Orientales doivent en partie leur action sédative à l'hypo-sulfite de soude qu'elles renferment. Elles sont représentées par Amélie-les-Bains, le Vernet, qui conviennent aux affections rhumatismales et névralgiques, aux dermatoses, et à la syphilis. Molitg s'adresse aux dermatoses ; psoriasis, eczémas des plus aigus et irritables. La Preste est la station des maladies des voies urinaires, avec ses eaux aseptisantes, antitoxiques, diurétiques, et spécifiques de toutes les maladies de l'appareil uro-génital des deux sexes. Thues-les-Bains « capitale thermale des Arthritiques » convient aux lithiases urinaires et du Paludisme.

Les eaux sulfureuses combattent la déminéralisation, en aidant à la réparation des pertes organiques en soufre. Elles améliorent la fonction hépatique, augmentent la diurèse, et relèvent la nutri-

tion générale. Les syphiligraphes les préconisent souvent pour désintoxiquer l'organisme, car leur soufre favorise l'élimination et la tolérance des médicaments.

Dans ces dernières années, l'expérience clinique a montré que l'hyposulfite de soude s'était révélé d'une grande efficacité dans diverses intoxications. Grâce à son soufre il transformerait les éléments toxiques en composés insolubles dont l'excrétion ralentie, éviterait une concentration nuisible pour le rein.

Il est intéressant d'indiquer sommairement dans quels principaux cas, il a été employé avec succès :

Contre l'intoxication arsenicale, nous avons déjà vu que RAVAUT l'avait préconisé dès 1920, le recommandant à titre préventif pour diluer le novarsénobenzol. L'injection du 2 centimètres cubes d'une solution d'hyposulfite de soude à 10 %, au niveau des infiltrations locales de novarsénobenzol, résultant d'une erreur de technique, amène la disparition immédiate des douleurs, et met à l'abri des accidents ultérieurs. RAVAUT a encore utilisé son action antitoxique dans les accidents consécutifs aux injections d'arsénobenzènes. S'il est peu efficace sur la crise nitritoïde, il possède une action curatrice manifeste sur les ictères post-arsénicaux, les érythèmes, érythrodermies et dermites post arsénobenzoliques, les névrites arsenicales (DIXON HUGUES) et sur l'encéphalite arsénobenzolique. Il n'aurait qu'une très faible action dans les empoisonnements par les arse-

nicaux non organiques. Si l'on ajoute de l'hypo-sulfite de soude aux solutions iodo-iodurées de Lugol destinées aux injections intra-veineuses, on évite l'induration des veines.

C'est un contre-poison de la teinture d'iode et du permanganate de potasse.

Il est utile : dans les incidents de la bismuthérapie, dans les accidents de l'hydrargyrisme (accidents thérapeutiques, empoisonnements par le sublimé et le calomel) et dans les intoxications saturnines.

Pour KABELIK, l'hyposulfite de soude formerait avec les sels des métaux lourds des complexes dont le pouvoir toxique est diminuée, et qui ne coaguleraient pas les albumines. De plus il dégage les métaux lourds de leur liaison aux albumines. On peut vérifier cette importante propriété de la façon suivante : si on ajoute de l'hyposulfite de soude à du sérum coagulé par du sulfate de cuivre, on provoque alors la dissolution de ce sérum.

Pour CURTISS et YOUNG, l'hyposulfite de soude dans les intoxications saturnines, agirait en favorisant l'élimination du plomb grâce à son alcalinité.

Dans les empoisonnements par les cyanures et l'acide cyanhydrique, il a été préconisé par voie veineuse ou intra-cardiaque par des auteurs espagnols (BUZZO, MARTINEZ Y MARTINEZ, CHACON). MICHEL J. dans sa thèse a montré par une série d'expériences effectuées sur des carpes d'étang que l'hyposulfite de soude pouvait neutraliser ou diminuer la toxicité du cyanure de potassium, qu'il était un antidote

préventif, et qu'il agissait curativement chez le poisson dans cette intoxication.

L'hyposulfite de soude a été aussi employé comme préventif et curatif des accidents d'intoxication par l'acétate de thallium, utilisé pour l'épilation des teigneux en Russie.

Enfin, il a été recommandé dans les incidents de la chrysothérapie (RAVAUT, YERSILD).

Propriétés générales de l'hyposulfite

Les recherches expérimentales de LEBDUSKA ont montré sa puissance diurétique et cholagogue, qui expliquerait ses bons effets au cours de certaines maladies et intoxications. L'hyposulfite de soude augmente la phagocytose *in vitro* et *in vivo*, et possède une action de protection colloïdale. Il « amènerait plus loin la dégradation des produits intermédiaires de désintégration des albumines, alors même que le foie est impuissant à accomplir lui-même sa fonction » (KABELIK).

En résumé, nous pensons que les différents modes d'action que nous venons d'envisager s'associent, et qu'on peut expliquer la grande diversité des indications thérapeutiques de l'hyposulfite de soude, par son effet général antitoxique.

CHAPITRE III

NOTIONS PHYSIO PATHOLOGIQUES HYPOSULFITE DE SOUDE ET GLUTATHION

L. BINET et A. GOSSET, qui montrèrent les bienfaits de la rechloruration dans l'occlusion intestinale, poursuivirent leurs recherches afin d'améliorer l'état grave de certains opérés du foie, dont l'insuffisance hépatique aiguë entraînait un pronostic des plus réservé.

Les récents travaux de L. BINET et de ses élèves sur le soufre du foie et le glutathion, nous ont appris que l'administration d'hyposulfite de soude s'opposait à la chute provoquée du glutathion hépatique. Pour en comprendre toute la portée, il est indispensable de rappeler ici, les principales propriétés du glutathion, dont le rôle est si important dans nos échanges organiques.

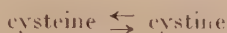
1) Le glutathion

Nous savons que tous les organismes vivants sont le siège de combustions, d'oxydo-réductions mesurables, mais dont le mécanisme intime nous échappe en partie.

Deux théories biochimiques expliquent les oxydations organiques : la théorie de WARBOURG ou de « l'activation », dans laquelle la notion de surface, et la présence de fer « activeraient » l'oxygène ; — celle de WIELAND invoquant la *déshydrogénation* sous l'influence de catalyseurs, parmi lesquels le soufre occupe la première place. Cette dernière théorie fut confirmée par les travaux de J. de REY-PAILHADE, puis de F. G. HOPKINS.

J. de REY-PAILHADE, en 1888, eut le mérite d'attirer le premier l'attention sur les propriétés oxydo-réductrices du soufre, en montrant que la levure de bière, et beaucoup de tissus vivants transformaient le soufre en hydrogène sulfuré. Il montra aussi, que les tissus qui produisent le plus d'hydrogène sulfuré, sont ceux qui consomment le plus d'oxygène. Il fut ainsi amené à conclure à l'existence d'un vecteur d'hydrogène qu'il nomma *philothion*, et qui jouait un rôle important dans la respiration tissulaire. En 1904, A. HEFFTER établit que les thiodérivés comme la cystéine, l'acide thio-glycolique et l'acide thio-lactique, possédaient un pouvoir réducteur semblable à celui des tissus animaux, et que le radical $R - SH$ pouvait jouer un rôle dans la respiration. La colo-

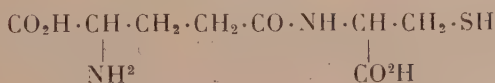
ration rouge intense que la cystéine donne avec le nitroprussiate de soude et l'ammoniaque, fut obtenue avec certains tissus. On vit que la cystéine donnait facilement, par oxydation de la cystine, qui acceptant de l'hydrogène redonnait de la cystéine. Ceci montrait que le système :



était un système réversible.

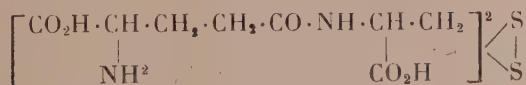
MEYERHOFF isola de la levure une substance qui agissait par son groupement sulfhydrile, et qui avait les propriétés d'un « corps respiratoire ». Mais, c'est F. G. HOPKINS qui en 1921 isola de la levure, du muscle et du foie des mammifères, un corps particulier appelé *glutathion*.

Le glutathion est un produit soufré. C'est un tripeptide formé de 3 molécules unies entre elles : une molécule de cystéine, une molécule d'acide glutamique, et une molécule de glycocolle. Il a pour formule $\text{C}^8 \text{H}^{14} \text{O}^5 \text{N}^2 \text{S}$. Sa constitution, d'après QUASTEL, STERWART et TUNNICLIFFE, répondrait tantôt à une formule réduite

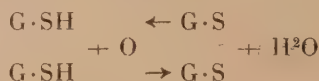


contenant un SH libre,

tantôt à une formule oxydée, contenant le groupement S-S correspondant à un disulfure.



Selon la nature oxydante ou réductrice du milieu, on peut observer le système réversible, que l'on peut représenter ainsi, G désignant le glutathion :



Il est important de noter que ce système réversible, glutathion réduit $\rightleftharpoons$ glutathion oxydé est d'une extrême sensibilité à la réaction du milieu, et que son maximum d'auto-oxydabilité se trouve au voisinage du *pH* des tissus.

C'est sous sa forme réduite (thiol) (forme sulfhydryle) que le glutathion existe dans les tissus. C'est un catalyseur de transport d'hydrogène. F. G. HOPKINS et M. DIXON, TUNNICLIFFE ont montré son influence dans les oxydations organiques, dans les phénomènes d'oxydo-réduction tissulaires, et ses propriétés d'oxyder *in vitro* les protéines et les graisses. Par la perfusion du foie, R. FABRE et H. SIMONNET, nous ont appris que le glutathion réduit était fixé solidement sur la cellule, mais qu'il en sortait sous l'influence d'une substance (cyanure de potassium, chloroforme, ajoutés au liquide de perfusion) altérant l'équilibre physico-chimique cellulaire. BLANCHETIÈRE, L. BINET et ARNAUDET, réalisèrent en 1930 la synthèse du glutathion par perfusion de la capsule surrénale, avec du sang additionné de cystine et d'acide glutamique.

2) Le glutathion dans les tissus

Grâce aux récentes recherches de BINET et BLANCHETIÈRE, de THOMPSON et VOEGTLIN, sur la teneur des divers organes en glutathion réduit chez le chien et le rat, nous savons maintenant que c'est dans les surrénales et le foie qu'on trouve ce corps en plus grande quantité. D'autre part, la teneur en glutathion réduit plus élevée pour certains tissus que pour d'autres, semble être relativement indépendante des variations nutritives provoquées par l'inanition, ou l'alimentation exclusive en graisse et hydrates de carbone. A. BLANCHETIÈRE, L. BINET et A. ARNAUDET en étudiant les diverses conditions physiologiques et pathologiques qui peuvent modifier la teneur des organes en glutathion réduit, virent que la teneur en glutathion réduit du foie était remarquable, ainsi que la fixité relative de son taux, chez divers animaux. Ils montrèrent avec B. VARELA, A. MUNILLA et J. DUOMARCO, que la ligature du canal cholédoque déterminait chez l'animal, une grande diminution du glutathion hépatique.

Voici quelques chiffres significatifs d'après L. BINET et ARNAUDET, exprimant la chute du glutathion hépatique après ligature du cholédoque, chez le chien.

Les dosages sont effectués avec le nitro-prussiate de soude d'une part, et d'autre part avec l'amidon. Ces 2 méthodes donnant des chiffres différents :

100 grammes de foie d'un chien normal contiennent

240 milligrammes de glutathion (dosage au nitro-prussiate) et 310 milligrammes de glutathion (dosage à l'amidon). Chez les chiens sacrifiés du 2^e au septième jour, les teneurs étaient de :

138 et 166 mmgr.

167 et 187 mmgr.

147 et 172 mmgr.

178 et 211 mmgr.

A. ARNAUDET provoquant chez le lapin, la dégénérescence expérimentale du foie par injection sous-cutanée d'huile phosphorée, a noté une diminution du glutathion hépatique exprimée ci-dessous comme précédemment par 2 chiffres, dont le 1^{er} correspond au dosage par le nitro-prussiate de soude et le 2^e au dosage par l'amidon.

Normalement : 250 mmgr. et 270 mmgr.

Intoxication	{	106 mmgr. et 152 mmgr.
phosphorée		112 mmgr. et 170 mmgr.
depuis 9, 10,		107 et 178 mmgr.
et 12 jours		121 mmgr. et 180 mmgr.
		103 mmgr. et 161 mmgr.

Ces faits expérimentaux ont conduit à rechercher chez l'homme les variations du glutathion au cours de diverses affections.

VARELA et ses collaborateurs ont remarqué que dans les ictères il existe habituellement une réduction considérable du glutathion globulaire, qui se manifeste

tardivement et se prolonge longtemps après la disparition de l'ictère.

Les composés sulfhydrilés du sang humain à l'état normal et pathologique furent aussi étudiés par M. LABBÉ et F. NEPVEUX qui notèrent leur diminution dans le sang des cirrhotiques. L'abaissement de la teneur du sang en glutathion, que l'on constate généralement dans les troubles de la nutrition résulterait pour ces auteurs d'une insuffisance du foie.

Ch. ACHARD, M^{lle} J. LÉVY, et G. GUTHMANN dans leur étude de la glutathionémie à l'état normal et dans divers états pathologiques, concluent que dans les ictères et les cirrhoses, seul le glutathion total est abaissé.

Ces connaissances furent complétées par les recherches de L. BINET et ARNAUDET sur les variations du glutathion réduit au cours des affections hépatiques. Nous reproduisons ici leurs résultats portant sur 11 cas d'ictères et 22 cas d'affections chroniques du foie non ictérigènes.

On trouve chez l'homme normal une moyenne de 30 mmgr. de glutathion réduit pour 100 grammes de sang, avec le nitro-prussiate de soude servant d'indicateur, et de 34 à 36 mmgr. avec l'empois d'amidon. Chez un même individu examiné plusieurs jours de suite L. BINET a obtenu les chiffres suivants :

30 et 36 mmgr.

32 et 37 mmgr.

32 et 36 mmgr.

29 et 33 mmgr.

Dans les cas pathologiques suivants, les résultats expriment le glutathion réduit pour 100 grammes de sang. Le premier chiffre correspond au dosage par le nitro-prussiate, le deuxième au dosage par l'amidon.

1^o Dans trois cas d'ictère catarrhal :

1^{er} cas : 25 et 28 mmgr.

2^e cas : 28 et 32 mmgr.

3^e cas : 26 et 30 mmgr.

2^o Sept cas d'ictère dépendant d'une lithiase biliaire :

1^{er} cas : 12 et 15 mmgr.

2^e cas : 15 et 20 mmgr.

3^e cas : 16 et 19 mmgr.

4^e cas : 17 et 21 mmgr.

5^e cas : 17 et 22 mmgr.

6^e cas : 21 et 25 mmgr.

7^e cas : 21 et 25 mmgr.

3^o 2 cas d'ictère par maladie de *Hanot Chauffard* :

1^{er} cas : 28 et 37,5.

2^e cas : 29 et 35.

4^o 8 cas de cirrhose de *Làënnec*.

1^{er} cas : 21 et 24 mmgr.

2^e cas : 19 et 23 mmgr.

3^e cas : 11 et 15 mmgr.

4^e cas : 21 et 25 mmgr.

5^e cas : 20 et 24 mmgr.

6^e cas : 9 et 13 mmgr.

7^e cas 20 et 26 mmgr.

8^e cas : 14 et 18 mmgr.

5^o 2 cas de *cirrhose hyperthrophique anascitique* :

1^{er} cas : 20 et 24 mmgr.

2^e cas : 21 et 26 mmgr.

6^o 2 cas de *cirrhose pigmentaire*.

1^{er} cas : 14 et 19 mmgr.

2^e cas : 7 et 9 mmgr.

7^o 2 cas de *tumeur du foie* (un épithélioma secondaire et un hépatome ou adénome malin).

1^{er} cas : 28 et 32 mmgr.

2^e cas : 29 et 35 mmgr.

On voit donc que le taux du glutathion réduit est

a) très diminué dans :

la lithase biliaire

la cirrhose de Laënnec

la cirrhose pigmentaire

b) légèrement diminué dans l'ictère catarrhal

c) sensiblement normal dans la maladie de Hanot-Chauffard.

Nous allons voir comment ces constatations conduisirent à l'utilisation de l'hyposulfite de soude dans le traitement des insuffisances hépatiques post-opératoires et des ictères infectieux.

3) Soufre et foie

On savait que le foie est le principal foyer d'oxydation du soufre et que la variation du rapport des sulfates traduisait les troubles hépatiques. Mais c'est LÆPER et ses élèves qui montrèrent que le foie

fixe beaucoup de soufre et insistèrent sur cette *fonction thiopexique du foie*. Cet organe qui fixe du soufre pour l'oxyde ou le réduire, l'élimine ensuite en le combinant en partie, aux produits nocifs venus de l'intestin (indols, scatols, crésyls, phénols) et réalise ainsi l'élimination inoffensive de ces produits. Cette fonction de *sulfo-conjugaison* du foie nous montre le rôle antitoxique important joué par le soufre. On sait d'autre part que l'augmentation de la charge soufrée de l'organisme provoque une augmentation du soufre hépatique.

MELON a montré qu'une alimentation riche en cystine élève la quantité du glutathion hépatique, sans faire varier, ou très peu, la quantité du glutathion des autres organes. L. BINET pensa utiliser dans ce but, l'hyposulfite de soude dont Ravaut avait démontré déjà la valeur thérapeutique.

V. ARNOVLJEVITCH en 1930 a montré, que l'hyposulfite de soude donné par voie buccale aux animaux, augmentait chez des pigeons, le taux du glutathion sanguin et hépatique.

L. BINET a administré de l'hyposulfite de soude à des chiens et a vu doubler la quantité du glutathion du foie. Avec A. ARNAUDET cet auteur nous a appris que l'hyposulfite de soude par voie digestive, s'opposait à la chute du glutathion hépatique, chez le chien ayant une ligature du canal cholédoque.

Ces travaux sur le glutathion et l'hyposulfite de soude ont conduit à des applications thérapeutiques dont R. GUTMANN fut le premier à en rapporter les

bons effets dans une communication à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, et que nous reproduisons ici intégralement.

« J'ai eu l'occasion de mettre en pratique une fois les recherches si intéressantes de mon ami BINET. Il s'agissait d'un malade atteint d'ictère par obstruction (cirrhose et pancréatite chronique) qui dut être opéré par M. le professeur GOSSET. La cholécystostomie amena une amélioration pendant deux jours, mais, peu à peu, bien que le drainage fut parfait, des signes d'insuffisance hépatique grave se manifestèrent. L'ictère augmenta, les urines diminuèrent ; des vomissements survinrent qui empêchèrent toute alimentation et qui bientôt devinrent répétés et sanglants. La température baissa progressivement aux environs de 35 ; le pouls devint fébrile, la voix cassée ; pendant toute une journée enfin il y eut du hoquet.

C'est dans ces conditions pré-agoniques que, mis au courant par M. GOSSET des recherches de BINET, je lui téléphonai le soir pour lui demander des renseignements sur ses expériences ; et, ce même soir, j'instituai un traitement à l'hyposulfite de soude. Aucune quantité de boisson n'étant gardée, c'est dans un goutte à goutte glycosé que je prescrivis 3 grammes d'hyposulfite par vingt-quatre heures.

L'amélioration commença dès le lendemain matin ; les vomissements s'espacèrent, cessèrent d'être sanglants ; le hoquet s'apaisa et, en trois jours environ

le malade passa d'une condition désespérée à un état relativement satisfaisant. L'alimentation put être reprise. En cinq jours le malade était hors de danger. Tout en continuant l'hyposulfite aux mêmes doses, je pus instituer un traitement complet (injections d'extrait hépatique, extrait pancréatique, etc.). Le malade est actuellement complètement guéri.

D'ailleurs, ce n'est pas l'observation détaillée qui importe ici. Je voulais seulement insister sur l'effet de l'hyposulfite de soude qui, chez un ictérique en état d'insuffisance hépatique de la plus extrême gravité, s'est révélé un agent thérapeutique nouveau, d'action immédiate et puissante. »

Se rappelant cette observation, TZANCK et CAMBESSÈDES, dans un cas analogue par son extrême gravité, utilisèrent la même thérapeutique, et le résultat remarquable fut calqué sur celui de R. GUTMANN.

Les observations ci-après, furent suivies par M. le Docteur CAMBESSÈDES que nous prions de bien vouloir accepter ici, nos vifs remerciements, pour nous avoir permis de les publier.

OBSERVATION N° 1

Le 14 août, M^{me} X..., 21 ans est prise d'une très forte crise de coliques hépatiques, accompagnée de nombreux vomissements. De nouvelles crises vont se répéter le 28 août, le 20 septembre, et le 7 octobre, en augmentant chaque fois d'intensité.

On décide de faire une radiographie, mais celle-ci ne donne aucun résultat. Cependant, la malade qui jouissait antérieurement d'une parfaite santé, maigrit, se plaint de fatigue continuelle, de nausées, et de douleurs dans la région du foie. En février de l'année suivante elle signale quelques crises hépatiques mais moins douloureuses que les précédentes. Mais en mars une très forte crise survient accompagnée de température et d'ictère. Les douleurs sont si violentes qu'elles obéissent mal même à la morphine. Devant la réitération de ces crises dont les dernières au moins se sont accompagnées d'état subfébrile et dont la dernière s'est caractérisée par des signes d'obstruction, devant l'altération régulièrement progressive de l'état général, on se décide à une intervention. La malade est transportée à la maison de santé, mais pour des raisons diverses on surseoit à l'intervention et on décide une cure à Vichy. Le départ est retardé par une nouvelle crise assez violente. La cure peut se faire enfin au début de juin, mais s'accompagne d'une petite crise bientôt suivie d'une crise très intense qui nécessite six injections, de morphine. Malgré l'état subfébrile, le retour à Paris est décidé. La température restant aux environs de 39, un séro-diagnostic est demandé qui est positif, au 1/150 au para B, mais dans les jours qui suivent la température tombe, en même temps que l'état douloureux de la région vésiculaire s'amende. La malade sort de ces semaines de maladies considérablement déprimée et amaigrie. Une crise nou-

velle survient peu après, très intense avec température à 39 et ictère. L'intervention désirée par nous depuis longtemps est enfin décidée. Elle est confiée au Docteur BAUMGARTNER qui retire du canal cystique un petit calcul.

Les suites opératoires sont intéressantes à considérer jour par jour. Le surlendemain de l'opération, 7 juillet, la température monte à 39, le pouls s'accélère, la malade vomit, la tension est à 11,6. Le 8 juillet, état analogue, mais plus grave, vomissements plus fréquents, tension abaissée, température maintenue. Le 9, les vomissements deviennent incessants ; des lavages d'estomac sont pratiqués pendant ces trois jours sans amélioration. Le 10 au matin, l'état paraît s'aggraver brusquement et fait craindre une issue fatale à brève échéance. Le pouls est incomptable, la tension ne peut être prise. Les vomissements se succèdent à vide. On tente sans espérance une petite transfusion sanguine (Dr TZANCK). Sur le conseil de celui-ci qui a eu connaissance de l'observation de R. GUTMANN, on met en œuvre le traitement par l'hyposulfite de soude, à la dose de 1 gramme qu'on fait introduire par un goutte à goutte rectal. Trois heures après, une détente apparaît aux yeux de l'entourage. Le soir, la température est à 37,7, et l'amélioration se confirme. La tension peut être prise, elle est à 10,6 le pouls est à 130-140.

Dans les jours qui suivent, on assiste à une amélioration étonnante de l'état général qui se caractérise d'abord par la cessation rapide des vomissements

par le relèvement de la tension, l'abaissement de la fréquence du pouls et l'état de mieux être très manifeste, de la malade. Bientôt, elle peut s'alimenter, et la convalescence est rapide. Semaine par semaine, la malade prend du poids et récupère ainsi en 2 mois, 10 à 12 kilos.

Il était intéressant d'essayer une thérapeutique analogue dans les ictères infectieux. Nous n'avons pu réunir que trois observations, mais les résultats ont été très favorables. Nous les reproduisons ici. Ils ne rappellent pas la brusquerie des cas précédents, mais nous avons vu que la déficience du glutathion dans les ictères infectieux n'est pas aussi marquée que dans la lithiase biliaire et les accidents post-opératoires.

OBSERVATION N° 2

M^{lle} B, 19 ans, est prise le 15 janvier 1934, d'une douleur assez vive de la région hépatique, faisant penser à une lithiase, d'autant plus que la sœur de la malade a déjà eu des crises de coliques hépatiques. La température est probablement assez élevée dès ce début, mais elle n'est pas notée. Dans les jours qui suivent, la douleur va s'amender progressivement et les phénomènes fébriles semblent aussi disparaître. Le 22, date à laquelle nous voyons la malade, la température est à 37,5 le matin et à 38,4 le soir. Le 27, à la seconde visite, elle n'est plus

que de 37,1 le matin, et de 37,5 le soir. Mais, entre temps, un ictère est apparu qui a débuté le 20 janvier augmentant progressivement avec le syndrome habituel : décoloration des selles et pigmentation des urines. Le 28, l'ictère est très prononcé, les selles sont très nettement décolorées, et les urines très foncées, le pouls est à 60, il existe du prurit. Le foie déborde de 2 travers de doigt, et est sensible sur tout son rebord. La malade désire avant tout ne pas être immobilisée longtemps, en raison des études qu'elle poursuit.

Nous proposons l'essai du traitement par l'hyposulfite de soude, un paquet de 0,50 gr. d'hyposulfite sera mis à dissoudre dans un demi verre d'eau, et instillé par voie rectale 2 fois par jour. Commencé le 28 janvier, le traitement paraît donner des résultats dès le 30. La malade et son entourage, notent que l'ictère stationnaire depuis 2 ou 3 jours avant le début de la thérapeutique, décroît dès le surlendemain de l'introduction de l'hyposulfite. Cette diminution est rapide, tant et si bien que lorsque nous voyons la malade le 5 février, c'est-à-dire au 8^e jour de la thérapeutique, l'ictère ne se voit guère qu'à son siège conjonctival. Les urines ont changé de teinte, pour devenir en 3 ou 4 jours, dit la malade, sensiblement normales. Les selles se sont recolorées dans un laps de temps analogue. Le pouls est revenu à 70, il sera le 10 février à 74. L'alimentation se fait très vite dans de bonnes conditions. Le 3 février la malade peut sortir. Elle note elle même, la disparition de toute « impression de fatigue. »

OBSERVATION N° 3

Enfant, B... 10 ans. Les parents très inquiets nous demandent de venir parce que leur enfant, qui a fait un premier épisode fébrile avec deux clochers à 40, a depuis deux jours « la jaunisse ». La situation paraît grave, du fait des vomissements très fréquents et de plus en plus répétés.

A l'examen le 18 janvier, on se trouve en présence d'un ictère franc, avec syndrome de décoloration des selles, urines porto foncé, pouls à 58, température 37, foie légèrement débordant de un travers de doigt, rate normale.

Le médecin traitant a institué le traitement classique : lavement, eau de Vichy, régime sévère, rendu du reste inutile par les vomissements.

Nous conseillons les petits lavements à conserver de 0,25 gr, 2 fois par jour, d'hyposulfite de soude. Au bout de 3 jours, la dose sera doublée, la thérapeutique paraît bien supportée, sauf que la dose de 0,50 gr une fois donnée, a paru à la famille un peu irritante. On reste donc pendant 8 jours, à la dose de 0,25 gr, deux fois par jour, d'autant plus que le résultat avec cette dose, apparaît excellent à la famille. En effet, les vomissements ne raparaissent plus, les selles se recolorent, les urines s'éclaircissent, et quand revenu au huitième jour, nous revoyons l'enfant, seul persiste un léger subictère conjonctival. Le pouls est à 70, l'enfant se sent parfaitement bien.

OBSERVATION N° 4

M^{me} F..., 27 ans; ressent le 10 mars, des douleurs dans la région hépatique, et pendant quelques jours, fait suite, un épisode fébrile assez mal observé du reste, avec température à 38,5 le soir. Quand nous la voyons le 15, elle a un ictère dont le début est de l'avant-veille, et qui paraît s'annoncer comme devant être d'intensité moyenne : décoloration des matières, pigmentation des urines, pouls à 65, assez gros prurit.

La thérapeutique par l'hyposulfite de soude par voie rectale est instituée, à la dose de 0,50, deux fois par jour.

6 jours après, le pouls est à 70, le prurit a diminué, l'ictère est en régression manifeste.

Nous avons pensé que diverses affections exotiques, ou l'insuffisance hépatique constitue un des symptômes cardinaux, pourraient être améliorées par ce médicament. Il serait, *a priori* intéressant de l'essayer dans :

1) La fièvre intermittente bilieuse, et la fièvre remittente bilieuse du paludisme.

2) Dans la fièvre bilieuse hémoglobinurique dont la relation avec le paludisme est discutée (toutes affections dans lesquelles l'ictère, les vomissements, la fièvre, les selles bilieuses, traduisent l'atteinte hépatique)

3) Dans la spirochétose ictéro-hémorragique ; aussi bien dans ses formes graves qu'à rechutes.

4) Dans la fièvre jaune, ou son administration précoce empêcherait peut être l'apparition de l'ictère grave et l'évolution vers la période ictéro-hémorragique fatale.

Et peut-être aussi, dans les troubles hépatiques si fréquents chez les habitués des pays chauds.

CHAPITRE IV

MODES D'EMPLOIS ET POSOLOGIE DE L'HYPOSULFITE DE SOUDE

On peut toujours employer l'hyposulfite de soude sans crainte d'accidents, car ce corps n'est pas toxique. La dose maxima tolérée par l'organisme n'a pas été déterminée. Certains psoriasiques en reçurent en quelques mois un total de 150 grammes par voie intra-veineuse (MISSIRLIN). La même quantité, par la même voie fut employée en moins d'un mois, chez une malade (TRIDON). Ces doses considérables ont été utilisées sans inconvénient. Elles n'offrent d'ailleurs pas d'intérêt, car la clinique a démontré que de petites doses étaient aussi efficaces.

1^o Voie buccale

L'hyposulfite de soude est prescrit, soit en cachet, soit en tablettes kératinisées, qui évitent sa décomposition par le suc gastrique, soit en solution aqueuse. Dans ce dernier cas, il est préférable de ne pas ajouter

de sirop, qui pourrait nuire à la conservation, par précipitation de soufre.

Par cette voie d'absorption, les malades se plaignent parfois d'éruclation d'odeur sulfureuse; de troubles gastriques et de diarrhée.

Nous rappelons que sous l'influence de l'acide chlorhydrique de l'estomac, il se formerait du soufre à l'état naissant. La décomposition s'effectuant selon la formule



Les doses varient selon les auteurs de 1 à 10 grammes par jour.

RAVAUT en prescrit par jour, 3 cachets de 0. 60 à prendre au début des 3 principaux repas.

A la dose de 20 à 30 grammes il est purgatif.

Chez l'enfant la dose usuelle est de 0. 50 à 2 grammes.

2° Voie sous-cutanée et intramusculaire

On doit rejeter la voie sous-cutanée qui est douloureuse et dangereuse : elle peut entraîner des abcès et du sphacèle.

La voie intra-musculaire paraît dénuée d'action.

3° Voie intra veineuse

C'est la voie d'absorption préconisée en dermatologie. La tolérance est parfaite. On utilise une solution aqueuse à 10 ou 20 %, que l'on stérilisera

à 105°, 2 ou 3 fois, car à 110° l'hyposulfite se décompose partiellement. Les solutions employées devront être fraîchement préparées, pour éviter les fortes réactions générales fréquemment déclanchées par les solutions préparées depuis trop longtemps.

Les réactions de l'organisme à l'hyposulfite de soude sont minimales. On observe parfois un léger frisson, une dizaine de minutes après l'injection, mais qui passe le plus souvent inaperçu. On a pu constater exceptionnellement certains œdèmes.

RAVAUT indique comme doses moyennes 5 à 15 cm³ par jour, d'une solution à 20 %, soit 1 à 3 gr., par jour. On peut atteindre 6, 8, 10 grammes par jour, et les répéter sans inconvénient plusieurs jours de suite.

Cette posologie n'a rien d'immuable, et comme toujours on devra tâter la susceptibilité du malade.

4° Voie rectale

C'est la voie de choix dans le traitement des ictères infectieux.

La voie buccale risquerait de déclancher ou d'aggraver des troubles gastriques. Dans les cas graves, les vomissements, le hoquet, ne laissent le choix qu'entre la voie veineuse et la voie rectale. Cette dernière par sa commodité et pour les résultats qu'elle nous a donnés, nous paraît préférable. Enfin, dans les cas d'une extrême gravité, l'état de collapsus veineux rend impossible l'injection intra-veineuse.

Chez l'enfant, c'est encore la meilleure voie. Nous employons un goutte à goutte rectal selon la méthode de MURPHY, que l'on réalise très simplement avec un bock à injections, un tube de caoutchouc, une pince pour régler l'écoulement, et une sonde rectale. En dehors de sa simplicité technique, ce mode thérapeutique, parce qu'il est indolore et toujours bien toléré, nous paraît recommandable. Chez l'enfant on réglerà le goutte à goutte de façon que l'injection de 200 cm³ dure environ une demi-heure. La quantité d'hyposulfite de soude est de 0,25 gr à 1 gramme selon l'âge.

Technique plus simple encore, on peut faire dissoudre cette quantité d'hyposulfite de soude dans 100 à 200 cm³ d'eau tiède, et injecter autant que possible après une selle normale, dans le rectum en un petit lavement à conserver.

Chez l'adulte nous avons employé, l'hyposulfite de soude en lavement à la dose de 1 gramme dans 20 cm³ à répéter matin et soir.

MICHEL (J) qui a étudié l'action de l'hyposulfite de soude sur la motricité intestinale du lapin, a fait connaître un nouveau sérum physiologique hyposulfité, établi par M. le professeur agrégé PICON, dont voici la formule :

Hyposulfite de sodium	5 grammes
Chlorure de sodium	7 grammes
Chlorure de calcium hydraté	0,55
Chlorure de potassium	0,50
Chlorure de magnésium hydraté	0,52
Soluté de bisulfite de sodium	0,005
Glucose	1 gramme
Eau Q.S pour	1 litre
$\Delta = 0^{\circ}59$	$pH = 7$

Stériliser pendant une heure à l'autoclave à 100°.

Ce liquide a été établi de façon à présenter les éléments indispensables à la vie, de l'hyposulfite de soude à une dose d'activité optima, un pH et une concentration moléculaire physiologiques. Il serait intéressant de l'expérimenter en clinique dans les cas d'insuffisance hépatique, dans les ictères infectieux, et dans de nombreuses affections, car les bienfaits de l'hyposulfite de soude dépassent largement *a priori* le cadre restreint du traitement des ictères infectieux.

(1) Mécanisme de l'absorption rectale

Nous avons voulu étudier le mécanisme de l'absorption rectale pour connaître le sort et expliquer l'action de l'hyposulfite introduit par cette voie.

C'est par les veines du rectum qu'il pénètre dans l'organisme. ZUNZ nous dit : « Le rectum absorbe les produits de scindage des protéides, les sucres, les lipides, beaucoup de médicaments introduits en lavements ou en suppositoires. Les effets de certains alcaloïdes sont même parfois plus rapides que par

voie buccale, *parce qu'on évite la barrière hépatique et l'arrêt dans le foie.* »

Cependant, l'anatomie du rectum nous apprend que le sang veineux de cette région est collecté par 2 voies principales : 1^o la voie porte, qui draine le sang des veines hémorroïdales supérieures par l'intermédiaire de la petite mésentérique ; 2^o la voie cave, collectant le sang des veines hémorroïdales inférieures par les veines iliaques internes. Le riche plexus sous muqueux des veines hémorroïdales moyennes constituant une anastomose porto cave. Il en résulte qu'un médicament absorbé par voie rectale est entraîné vers le foie, et aussi dans la circulation générale. En conclusion, l'administration d'un médicament par la voie rectale, équivaldrait à l'administration simultanée de ce médicament par la voie digestive et la voie intraveineuse.

Ces considérations nous montrent comment l'hyposulfite de soude peut agir rapidement sur le relèvement du taux du glutathion hépatique et sanguin, ainsi que sur l'équilibre humoral.

Le but de notre travail est d'attirer l'attention sur une application thérapeutique nouvelle de l'hyposulfite de soude, dans les ictères infectieux, en outre, il nous semble que ce médicament serait susceptible d'application intéressante en pathologie exotique, dans le traitement des insuffisances hépatiques des bilieuses du paludisme, de la fièvre jaune, et dans les syndromes si fréquents de congestion hépatique que l'on trouve chez les coloniaux.

CONCLUSIONS

1^o L'hyposulfite de soude est un médicament précieux pour lutter contre la chute du glutathion hépatique au cours de divers processus pathologiques. C'est cette propriété qui suggéra son emploi dans le traitement des affections du foie.

2^o L'hyposulfite de soude, apporte à l'organisme sous une forme convenable du soufre de remplacement, qui semble favoriser la fonction thiopexique du foie, et augmenter l'action antitoxique de cet organe.

3^o Employé par voie rectale dans le traitement des ictères infectieux, il paraît réaliser une excellente thérapeutique qui abrège et favorise leur évolution.

4^o C'est un médicament très maniable, bien toléré par voie rectale, buccale et veineuse, aux doses usuelles. Il est dépourvu de toxicité.

5^o Dans les cas où il faut agir vite, la rapidité

de son action par voie rectale, et la facilité qu'on a de se procurer partout à prix modique ce médicament, sont de grands avantages.

6^o La voie de choix nous paraît être la voie rectale, puisqu'elle réunit les avantages de la voie veineuse et digestive sans présenter aucun inconvénient.

VU :

Le Président de Thèse,

L. TANON.

VU :

Le Doyen,

G. ROUSSY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD (Ch.), Mlle LÉVY et G. GUTMANN. — Contribution à l'étude de la glutathionémie à l'état normal et dans divers états pathologiques. *B. de l'Acad. de Méd.*, t. CVII, p. 566, 1932.
- ARNOVLJEVITCH. — Augmentation du glutathion dans le foie et dans le sang après administration d'hyposulfite de soude par voie entérale. *C.R. de la Soc. de Biol.*, 6 mars 1930, p. 684-682.
- BEINHAUER (L.-G.). — Sodium thiosulfate and its therapeutic fields. *Am. J. Of. Syph.*, p. 55, 1928.
- BEINHAUER and PITTSBOURG. — L'hyposulfite de soude et ses indications thérapeutiques dans la syphilis. *The American Journ. of Syph.*, janvier 1928.
- BINET (L.). — Le glutathion. *La Presse médicale*, n° 19, 7 mars 1928.
- BINET (C.) et MAGROU — Composés du soufre et croissance. *La presse médicale*, n° 43, 28 mai 1932.
- Glutathion, croissance et cancer des plantes. *C. R. de l'Acad.*, t. CXCII, p. 1415, 1^{er} juin 1931.
- BINET (L.) et A. ARNAUDET. — Soufre et croissance. *La Presse médicale*, 25 juillet 1931, n° 59, p. 1120.
- BINET (L.) et A. ARNAUDET. — Variations quantitatives du glutathion réduit dans le foie, suivant diverses conditions expérimentales. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 19 déc., 1931, t. CVIII, p. 1117.
- BINET (L.), J. VERNE et A. ARNAUDET. — Substances à groupement sulfhydrile dans la peau et le foie (variations provoquées). *B. et M. de la Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 12 février 1932.
- BINET (L.) et A. ARNAUDET. — Recherches sur le taux du glutathion du sang au cours des affections hépatiques. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 7 mai 1932, t. CX, p. 24.

- BLANCHETIÈRE (A.). — Le soufre protéique, le glutathion et le philothion. *Progrès médical*, 13 nov. 1926, p. 1713.
- BOGDANOV et TERESCHOWITSCH. — Sur le traitement des dermatites arsenicales par l'hyposulfite de soude. *Venerologia i Dermatologia*, p. 1095, n° 12, déc. 1927.
- BOGDANOV et LIATKO. — Emploi de l'hyposulfite de soude dans l'anaphylaxie au thallium. *Vrach. Dielo*, 29 février 1928.
- BORY (L.). — Soufre soluble et soufre colloïdal. *C. R. Soc. de Biol.*, 25 janvier 1908.
- BORY (L.) et FLURIN. — Le soufre de la thérapeutique interne des dermatoses. *Sciences méd.*, 29 fév., 1924.
- BUZZO (A.). — Tratamiento de la intoxicación per cianuro de potasio con el hyposulfite sodico. *Rev. de especialid.*, nov. 1924.
- BUZZO (A.) et CARRATALA. — L'hyposulfite de soude et ses multiples applications. *Semana. med.*, 7 avril 1927.
- CALATRONI (R.). — Action du cyanure de potassium et de l'hyposulfite de soude sur les tétards de brefomarium. *C. R. de la Soc. Biol.*, p. 2007, 1928.
- CARLE et LEURET. — Traitement de l'intoxication hydrargirique aiguë par le soufre colloïdal. *Bull. gen. de therap.*, fév. 1931.
- CARRAN, BERAZA et MOURIGAN. — Intoxicación per cianuro de potasio tratada por el hiposulfito de sodio, polinevritis cianhidrica. *Arch. latino, am. de pedia.*, sept. 1928.
- CAUJOLLE. — *Les éliminations par voie biliaire*. Thèse, Alger 1929.
- CHEVALLIER (P.) et FLANDRIN (P.). — L'Essor de la thérapeutique soufrée. *Revue de pathologie comparée*, 1930, p. 151.
- CLARET. Note sur un nouvel emploi de l'hyposulfite de soude. *Bull. gen. therap.*, Paris 1903, p. 214.
- COMBES. — Action du cyanure de potassium et de l'hyposulfite de soude sur le cœur isolé de crapaud. *C. R. Soc. de Biol.*, 1927, 2 juin.
- DANY (H.). — L'hyposulfite de soude en thérapeutique. *Gaz. méd. de France*, 15 sept. 1932.
- DHAUSSY. — *Avantages de l'hyposulfite de soude sur l'eau distillée comme solvant des sels arsenicaux pour les injections intra-veineuses*. Thèse, Paris 1930.
- DIESELBEN. — L'hyposulfite de soude ne possède pas d'action

- curative vis-à-vis de l'intoxication par le cyanure de potassium. *Bull. de l'Acad. Royale de Med. belge*. Séance du 31 oct. 1896. *Arch. de pharm. et therap.*, 1897.
- FILLIOL. — *Contribution à l'étude des ictères parathérapeutiques*. Thèse, Paris 1929.
- FLURIN (H.). — Le métabolisme du soufre. *Le progrès médical*, 13 nov. 1926.
- De l'action catalytique du soufre. *Paris Médical*, 17 avril 1926, p. 372.
- GODBLAT and DENNIE. — L'hyposulfite de soude. *Am. Journ. of syph.*, juillet 1928.
- GOUGEROT (H.). — Pathogénie et traitement des accidents dus à l'arsénothérapie. *Journ. des prat.*, 7 et 14 nov. 1925.
- GUTMANN (R.). — *Bull. et mém. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris* 12 février 1932, n° 6, p. 210.
- HEYMANS (J.-F.) et P. MASOIN. — L'hyposulfite de soude présente-t-il une action curative vis-à-vis de l'intoxication par le cyanure de potassium ? *Arch. de pharm. et de therap.*, 1897, t. III, p. 359.
- HUG (E.). — L'intoxication par l'acide cyanhydrique. Activité de quelques antidotes contre l'acide cyanhydrique administré par voie sous-cutanée. *C. R. de la Soc. biol.*, t. CXI, p. 519, 1932.
- JAULERY (P.). — *Un traitement des réactions de Wassermann irréductibles : hyposulfite de soude*. Thèse, Paris 1931.
- KABELIK. — Hyposulfite de soude en thérapeutique. *Ceska Dermato*, 9 janvier 1928.
- Emploi thérapeutique méconnu de l'hyposulfite de soude. *Presse médicale*, n° 67, 23 août 1933, p. 1315.
- KURODRA. — Etudes sur l'action neutralisante de l'hyposulfite de soude sur l'intoxication par le salvarsan. *Japanese Journ. of Dermato and urolo*, janvier 1930.
- LABBÉ (M.) et NEPVEUX. — Les composés sulfhydrylés du sang humain à l'état normal et dans les états pathologiques. *C. R. Académie des Sciences*, 1931, t. 192, p. 1061.
- LABBÉ (M.), LABBÉ (H.), NEPVEUX (F.). — *Techniques de laboratoires appliquées aux maladies de l'appareil digestif et de la nutrition*. Masson, 1932, p. 329.

- LACROIX (P.). — *Observations cliniques et recherches expérimentales sur l'anesthésie générale par éthérisation rectale*. Thèse, Paris 1921, n° 310.
- LARDAT (M.). — Quelques usages de l'hyposulfite de soude. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. de l'École*, juin 1933, n° 44, p. 228.
- LEBDUSKA. — Action diurétique et cholagogue de l'hyposulfite de soude. *C. R. de la Soc. de biol.*, 28 avril 1928, p. 1171.
- LESNÉ (E.) et DREYFUS. — De l'absorption au niveau du gros intestin. *La clinique*, 2 mai 1913, p. 277.
- LESNÉ (E.). — Le sérum continu intra-rectal en médecine infantile. *La clinique*, 28 nov. 1913, p. 762.
- LEPER (M.), J. DECOURT et OLLIVIER. — Le soufre et la mélano dermie des cirrhoses. *B. et M. de la Soc. méd. Hôp.*, 26 mars 1926, p. 535.
- LEPER (M.). — La thémie normale et pathologique. *Le Progrès médical*, n° 46, 13 nov. 1926.
- LEPER (M.) et BORÏ (L.). — *Le soufre en biologie et en thérapeutique*. Doin, 1932.
- LUMIÈRE (A.) et CHEVROTIER. — Sur un procédé simple et inoffensif permettant d'éviter le choc anaphylactique. *C. F. de l'Acad. des Sc.*, 18 oct. 1920.
- LUMIÈRE (A.). — *Le problème de l'anaphylaxie*. Doin, 1924.
- *La vie, la maladie, la mort*. Masson.
- Prurit et floculation. *Paris Méd.*, 14 juin 1930, p. 542.
- MARPLES and MYERS. — Action of sodium thiosulfate in treatment of metallic intoxications and lesions of skin. *Proc. Soc. exp. biol. and med.*, 1926, p. 39.
- MATHIEU. — Quelques recherches sur l'utilisation thérapeutique de l'hyposulfite de soude dans les œdèmes circonscrits de Quincke, l'épilepsie et la chorée. *Bull. et Mém. de la Soc. méd. Hôp.*, 4 août 1921.
- MERORICE (J.). — Intoxication et désintoxication de différents nitriles par l'hyposulfite de soude et les sels métalliques. *Arch. intern. de pharm. et de therap.*, bd. VII, 11, 1900.
- MICHEL (J.). — *Valeur pharmacologique de l'hyposulfite de soude*. Thèse Paris, 1933, Vigot.
- MILIAN. — L'ictère parathérapeutique. *Presse Médicale*, 14 avril

- 1928 et *Bull. Soc. de Derm.*, 13 déc. 1928 et *Rév. fr. de Derm.*, 1925, p. 85 et 164.
- MISSIRLIN. — *Essai sur l'emploi de l'hyposulfite de soude en dermatologie*. Thèse; Paris 1922.
- MONTAIGU. — Le soufre et sa prépondérance en thérapeutique. *Médecine internationale*, 1931.
- RABUTEAU. — Recherches sur les métamorphoses et le mode d'élimination que présentent le sulfite et l'hyposulfite de sodium introduits dans l'organisme. *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1868, p. 217.
- RAVAUT (P.). — Importance des traitements internes en dermatologie. *La Presse médicale*, 28 janvier 1920, p. 73.
- Sensibilisation et désensibilisation dans les affections cutanées. *Rapport du II^e congrès des dermatol. et syph. de langue fr.* Strasbourg, juillet 1923.
- RAVAUT (P.), LANDOWSKI (M^{lle}) et DESBUCQUOIS. — Etude sur les réactions humorales dans deux cas d'érythrodermie arsenicale ; leur traitement par l'hyposulfite de soude. *La vie médicale*, 25 janvier 1930, p. 95.
- RICHEL. — *L'anaphylaxie*. Alcan éd., 1911.
- ROUVIÈRE. — *Traité d'Anatomie humaine descriptive et topographique*, p. 796, Masson, 1924.
- TALON (P.). — *Les multiples emplois de l'hyposulfite de soude en syphilithérapie*. Thèse Paris, 1931.
- TECHOUÉYRES et PILLEMENT (M^{lle}). — Influence des hyposulfites de magnésium et de sodium sur les réactions sériques flocculantes. *C. R. Soc. de Biol.*, 1^{er} et 15 mars 1930, p. 674 et 863.
- TECHOUÉYRES (E.). — Contribution à l'étude de la dispersion des flocculats sériques par les hyposulfites alcalins. *Paris Médical*, 8 nov. 1930, p. 422.
- TRIDON. — *Traitement des érythrodermies arsenicales par l'hyposulfite de soude*. Thèse, Paris 1927.
- TZANCK. — Intoxication et intolérance. *Bull. Soc. méd. Hôp.*, 31 janv. 1930, p. 149.
- De l'intolérance à l'anaphylaxie. *Bull. Soc. méd. Hôp.*, 14 fév. 1930, p. 22.
- VARELA, MUNILLA et DUOMARCO. — *C. R. Soc. de Biol.*, 2 et 16 juin 1932, p. 533.

- VERBRUGGE. — Toxicité des mononitriles gras aromatiques et action antitoxique de l'hyposulfite de soude. *Arch. de Pharm.*, 1899, vol. V, p. 161.
- WERNICK. — Hyposulfite of sodium in the treatment of the old mercury and recent years arsenic fast Syphilitics. *Am. J. of Syph.*, 1925.
- YOUNG. — Action de l'hyposulfite de soude sur l'élimination de l'arsenic. *J. of Pharm. and exp. therap.*, juillet 1924.
- YOUNG and ARBOR. — Studies of the action of sodium thiosulphate in metallic intoxications. *J. of Labor and Chir. méd.*, 1928.
- ZUNZ (E.). — *Elements de Pharmacodynamie générale*, p. 34 et p. 923, t. II, Masson, 1932.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	11
CHAPITRE I. — <i>L'hyposulfite de soude : Notions physico-chimiques</i>	13
CHAPITRE II. — <i>Notions biochimiques</i>	15
1) L'hyposulfite de soude est un réducteur	16
2) L'hyposulfite de soude est un alcalin	17
3) L'hyposulfite de soude contient du S non oxydé	18
Action du S non oxydé, eaux sulfurées et sulfureuses ..	19
L'hyposulfite de soude dans les intoxications	20
4) Propriétés générales de l'hyposulfite de soude	22
CHAPITRE III. — <i>Notions physio-pathologiques</i>	23
Hyposulfite de soude et glutathion	23
A) Le glutathion	24
1) Propriétés	24
2) Le glutathion dans les tissus	27
3) Le S du foie	31
B) Hyposulfite de soude et glutathion hépatique	32
1) L'hyposulfite de soude dans l'insuffisance hépatique grave post-opératoire	32
2) L'hyposulfite de soude dans le traitement des ictères infectieux	37
Observations	37
CHAPITRE IV. — <i>Mods d'emploi et posologie de l'hyposulfite de soude</i>	42
1) Voie buccale	42
2) Voie sous cutanée et intra musculaire	43
3) Voie intra veineuse	43
3) <i>Voie rectale</i> : mécanisme d'absorption et avantages	44
CONCLUSIONS	48
BIBLIOGRAPHIE	51

Saint-Amard (Cher). — Imp. R BUSSIÈRE — 13-3-1934.

